CZU: 546.47:544.723:546.55 **https://doi.org/10.59295/tehfizuvs25.19**

PROPRIETĂȚI FOTOFIZICE ȘI FOTOCHIMICE A FTALOCIANINEI DE Zn CONJUGATE CU NANOPARTICULE DE METAL NOBIL (AuNPs ȘI AgNPs)

PHOTOPHYSICAL AND PHOTOCHEMICAL PROPERTIES OF Zn PHTHALOCYANINE CONJUGATED WITH NOBLE METAL NANOPARTICLES (AuNPs AND AgNPs)

Victor SUMAN[1] e-mail: victor.suman@iien.utm.md ORCID ID: 0000-0003-3309-9476
Vadim MORARI[2] e-mail: vadim.morari@iien.utm.md ORCID ID: 0000-0003-3625-251X
Ion LUNGU[3] e-mail: ionlungu.usm@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-7117-672X
Tamara POTLOG[4] e-mail: tpotlog@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-1243-9371
Lidia GHIMPU[5] e-mail: lidia.ghimpu@iien.utm.md ORCID ID: 0000-0002-5268-9407
Anton AIRINEI[6] e-mail: airineia@icmpp.ro ORCID ID: 0000-0001-5000-6513

[1,2,5]IIEN „D. Ghițu”, Universitatea Tehnică a Moldovei
[3,4]Laboratorul de Materiale Organice/Inorganice pentru Optoelectronică, Universitatea de Stat din Moldova
[6]Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România, Laboratorul de Chimie Fizică a Polimerilor

Summary. *In this study, zinc phthalocyanines (ZnPcs) substituted with tetracarboxy groups were synthesized and characterized using UV–VIS spectroscopy, fluorescence spectroscopy, NMR, and mass spectrometry. The photophysical properties depend on the peripheral substituents and the presence of noble metal nanoparticles. The UV–VIS spectra of ZnPcs 15–19 showed Soret bands at 348–352 nm and Q bands at 615–683 nm, typical of nanostructured phthalocyanines. The emission spectra, upon excitation at 616 nm, displayed two main bands at 688–692 nm and 757–759 nm, assigned to the Q(x)(0–0) and Q(x)(0–1) transitions. The fluorescence quantum yields (ΦF) varied significantly: ZnPc 16 exhibited the highest ΦF, while ZnPc 19 showed reduced values in the increased presence of AgNPs. Samples 16–18 presented higher yields than the reference sample. Fluorescence lifetimes indicated energy transfer to the triplet state for some compounds. The solvent effect study revealed a decrease in fluorescence intensity with increasing water content in DMSO, suggesting aggregation and quenching. The results demonstrate the influence of peripheral substitution and the surrounding medium on the photophysical behavior of zinc phthalocyanines.*
Keywords: *Fluorescence, absorption spectra, emission spectra, ZnPc.*

1. INTRODUCERE

Ftalocianinele (Pcs) sunt fotosensibilizatori bine consacrați în terapia fotodinamică (PDT), apreciați pentru absorbția puternică a luminii în domeniul vizibil a spectrului, cu un mare potențial pentru scopuri biologice datorită generării ridicate de oxigen singlet și fotosensibilității înalte.

Pentru acest obiectiv, este important să se garanteze o solubilitate a Pc, iar utilizarea unor substituenți adecvați pe structura lor poate fi o strategie bună pentru utilizarea fotosensibilizatorilor eficienți în terapia fotodinamică împotriva celulelor canceroase. Progresele recente s-au concentrat pe conjugarea covalentă a Pc-urilor, în special a ZnPcs, cu o gamă largă de molecule bioactive mici pentru a îmbunătăți selectivitatea, eficacitatea și multifuncționalitatea. Aceste conjugate combină producția de specii reactive de oxigen activate de lumină (ROS) cu administrare țintită și eliberare controlată, oferind o precizie sporită a tratamentului și o toxicitate redusă în afara țintei. Dincolo de oncologie. Conjugatele ZnPc cu antibiotice, medicamente antiinflamatoare, antiparazitare și antidepresive extind domeniul de aplicare al terapiei fotodinamice la terapii antimicrobiene și specifice locului.

Conjugatele cu coloranți fluorescenți și porfinoizi îmbogățesc și mai mult aceste sisteme, permițând terapia ghidată prin imagistică, transferul eficient de energie și acțiunea în mod dual prin linkeri sensibili la PH sau enzime. În ciuda acestor strategii promițătoare, rămân provocări cheie, inclusiv stingerea indusă de agregare, solubilitatea apoasă slabă, complexitatea sintetică și interferența cu generarea ROS. În această lucrare, exemplele de conjugare pe bază de ZnPc au fost descrise punându-se un interes deosebit asupra procedurilor sintetice și proprietăților optice ale compușilor vizași.

Imunoterapia și alte terapii împotriva cancerului au fost explorate cu un succes relativ, crescând supraviețuirea pacienților cu boala melanom malign. Cu toate acestea, răspunsul la unii pacienți nu este eficient din cauza dezvoltării rezistenței melanomului după tratament [1]. Într-adevăr pentru a combate această rezistență intrinsecă la metodologiile existente de tratament, terapia fotodinamică (PDT) este o alternativă terapeutică care, poate fi utilizată ca o abordare clinică încurajatoare [2]. Procesul PDT implică administrarea biologică a unui medicament fotosensibilizator (PS) care este activat la lumini adecvate vizibile sau în infraroșu apropiat, care în prezența oxigenului molecular celular generează specii reactive de oxigen (ROS) foarte citotoxice, inclusiv oxigenul singlet ($^{(1)}O_2$) [3]. Aceste ROS sunt responsabile pentru reducerea sau stingerea celulelor canceroase vizate sau a țesuturilor tumorale [4].

Derivații de ftalocianină (Pc) sunt compuși fotoactivi (în mod ideal absorb lumina în spectrul Uv-VIS), în special în regiunile roșu și infraroșu apropiat, care permit o penetrare mai mare a țesuturilor și, în consecință, un răspuns PDT mai bun [5]. Cu toate acestea, macrociclurile Pc au o solubilitatea slabă în diferiți solvenți organici sau în medii apoase și, prin urmarea, pentru a minimiza acest dezavantaj, este esențial să se incorporeze motive „bio”, cum ar fi grupuri biologice sau încărcate, inclusiv unități catonice pe structura lor pentru a le îmbunătăți antifilicitatea [6]. Diferiți substituenți periferici (poziția α- și/ sau -β) și numărul acestora dau, de obicei, rezultate fotofizice, fotochimice și PDT distincte [7]. Recent, Valli și colaboratorii [8] au descris căile de semnalizare apotropică și autotagică induse de stresul oxidativ utilizând coloranții ZnPc pentru PDT a celulelor melanomului, procesul de inducerea răspunsului apotropic și o autotagic de protecție declanșatoare.Aceiași autori au raportat, de asemenea, stresul oxidativ cauzat de iradierea cu lumină a ZnPc inducând un dublu răspuns apotropic și necrotic în celulele melanomului. În cele din urmaă, integrarea Pc-urilor cu nanoparticule le-a îmbunătățit aplicațiile biomedicale, în special prin mecanismul precum efectul de permeabolitate și retenție îmbunătățite [9].

2. MATERIALE ȘI METODE

Toți reactivii chimici achiziționați (Merck) au avut cea mai mare puritate disponibilă comercial și au fost utilizați fără purificare probabilă. S-a utilizat un spectrometru Burker FTIR pentru a furniza informații despre compoziția chimică. Spectrele H-RMN au fost înregistrate în soluția de DMSO deuterat pe un spectrometru de rezonanță magnetică nucleară (RMN) Bruker Advance III model 400MHz. Deplasările chimice sunt raportate în 8 ppm, iar constantele de cuplare (J) sunt exprimate în Hz. Spectrele UV-VIS ale soluțiilor au fost măsurate utilizând un spectrometru UV-VIS (Lambda 25, Perkin Elemer Inc., Shelton, CT, SUA) de la 200 nm la 1200 nm, cuve de cuarț de 10 nm. Spectroscopia de fluorescență în stare staționară a fost efectuată utilizând un spectrometru (LS 55 Perkin Elmer, Inc., Shelton, CT, SUA) echipat cu monocromator cu excitație și emisie cu rețea dublă. Numărarea fotonilor singulari corelați în timp a fost utilizată pentru a determina durata de viață a fluorescenței . Spectrele de fluorescență rezolvate în timp au fost înregistrate cu un spectrometru (Edinburgh FLS980, Jiringston EH 54DQ, Oxford, Marea Britanie.) Toate măsurătorile au fost efectuate la temperatura camerei.

3. REZULTATE ȘI DICUȚII

Proprietățile fotofizice ale ftalocianinelor tetracorboxi ZnPcs

Proprietățile fotofizice depind de natura și numărul substituenților periferici și, în acest caz, de prezența (absența) atomilor de Au și Ag în structura Pc.

Pe spectrele UV-VIS ale ZnPcs 15-19 au arătat benzi Soret de absorbție la 348, 350, 351, 352 nm și maxime ale benzii Q de la 615, 616, 617 la 681, 682, 683 nm în soluții de DMSO (Figura 1, Tabelul 1), care sunt atribuite tranzițiilor S_0-S_2 și S_0-S_1 -repectiv, caracteristice ftalocianinelor în formă nanometrică. Pentru spectrele de emisie (Figura 2) ale ZnPcs (15-19), obținute după excitare la 616 nm, s-a observat că benzile tipice centrate la 688, 690 nm pentru ZnPcs 18 și 16 și 691, 692 nm pentru ZnPcs16, 19, 15 se repetă la tranzițiile S_0-S_1. Pentru toate ZnPcs 15-19 s-au observat benzi suplimentare la 757, 758 și 759 nm, asociate cel mai probabil cu tranzițiile în stare vibrațională.

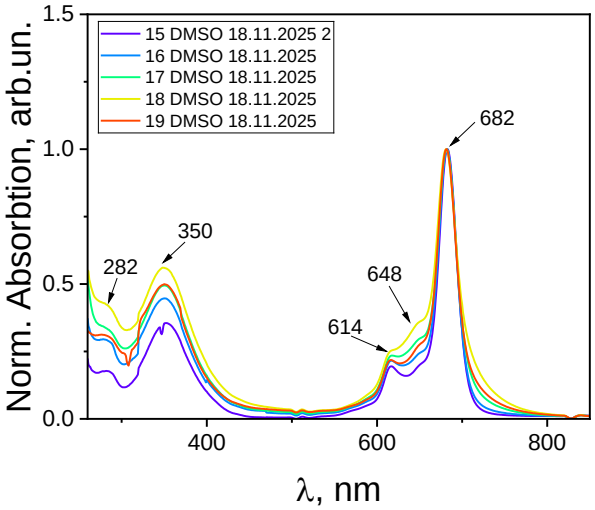


Figura 1. Spectrele de absorbție a ZnPcs în DMSO în proporții: 15) 0.25:2.75; 16) 0.2:2.8; 17) 0.1:2.9; 18) 0.1:2.9; 19) 0.15:2.85.

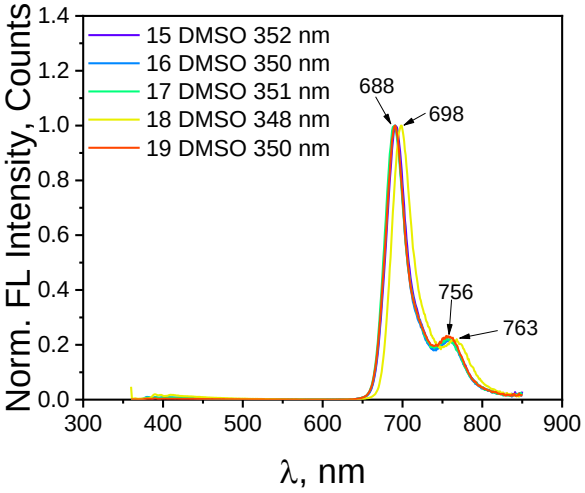


Figura 2. Spectrele de emisie a ZnPcs conjugate cu nanoparticulele de argint (AgNPs).

Sinteza coloranților ftalocianinici ZnPc

A fost realizată sinteza și caracterizarea ftalocianinelor ZnPcs care conțin substituenți tetracarboxi. Compușii au fost complet caracterizați prin RMN, absorbție UV-VIS, și spectroscopie de emisie precum și spectroscopia de masă, așa cum a fost descris anterior în literatura de specialitate [10]. Din compușii preparați este important să subliniem faptul că moleculele periferice au influențat nu numai proprietățile fotochimice și fotofizice ci și fotosensibilitatea, producția de oxigen singlet (Tabelul 1).

Tabelul 1. Proprietățile fotofizice ale compușilor ZnPcs în soluții DMSO.

ZnPcs	Banda Soret, λ_{max}, nm	Absorbția în banda Q, λ_{max}, nm	Emisie, λ_{max}, nm	$\Delta\Phi_F$, %	$\tau_{s,}$ ns
15	352	617/689	692/759	35.9	3.151
16	350	617/682	691/758	60.15	3.234
17	351	615/682	690/759		
18	348	615/681	688/757		
19	350	616/682	691/757	11.85	3.85

Este de remarcat faptul ca compusul ZnPcs 16 a fost cel care a prezentat un randament cuantic de fluorescență mai mare Φ_F = ... urmat de ZnPcs cu datele 15, 17, 18, 19 (a se vedea tabelul 1). Comparând valorile $\tau_{s,}$ ale ZnPcs cu numerele 15, 17,18, 19 reducerea valorii τ_s poate fi explicată parțial prin creșterea ratei de dezintegrare radiativă (Figura 1). Spectrele de emisie de fluorescență ale ZnPcs 19-19, după excitarea lor la 616 nm, au demonstrat în esență două benzi centrate la 618-692 nm și 757-759 nm.

În toate cazurile primul mod convențional de fluorescență este mai vizibil decât cel de al doilea (tabelul 1, figura 2). Aceste benzi de emisie pot fi atribuite tranzițiilor $Q_{(x)}(0\text{-}0)$ și $Q_{(x)}(0\text{-}1)$. Randamentul cuantic de fluorescență Φ_F a fost determinat prin metoda de referință internă (Tabelul1). Randamentul cuantic de fluorescență obținut pentru proba 19 este semnificativ mai mic în comparație cu proba de referință 15 cu o concentrație de ZnPc: AgNPs – 1:1 mg corespunzător față de proba 19 cu o concentrație de ZnPc:AgNPs – 1:5 mg. Cu toate acestea probele 16-18 au prezentat un randament cuantic de fluorescență de 1,5 și 2 ori mai mare decât cel prezentat de referință. S-a observat o fluorescență între randamentele cuantice de emisie și timpii de viață pentru probele 15-19 cu o singură componentă. Reducerea duratei de viață pentru probele 15-16 rezultă din transferul de energie din starea singlet necompetitiv cu trecere intersistemică în starea triplet (Figura 2). Studiul influenței solventului (DMSO) și a apei asupra spectrului fluorescenței a ftalocianinei a scos în evidență faptul că cu creșterea apei în ftalocianină dizolvată în DMSO intensitatea fluorescenței descrește gradual, iar la o proporționalitate egală dintre DMSO și apă intensitatea fluorescenței descrește semnificativ (Figura 3).

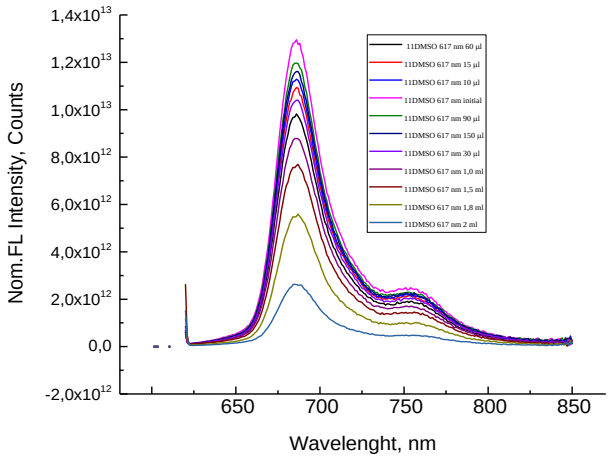


Figura 3. Spectrele de emisie a fluorescenței a ZnPcs DMSO:H_2O.

4. CONCLUZII

Conjugarea de bază a ftalocianinei au devenit instrumente extrem de versatile pentru avansarea PDT combinând generarea de specii reactive de oxigen activate de lumină cu administrarea țintită a medicamentelor și activarea controlată. Prin legarea controlată a ftlocianinei de zinc cu agenții chimiotrapeutici sau creat sisteme cu acțiune dublă care valorifică absorbția țintită către receptori, linkeri scindabili enzimatici și citotoxicitate sinergică, minimizând în același timp efectele în afara țintei. Aceste metode includ nanoparticule sensibile la pH (precum AuNPs și AgNPs) și sisteme multilegand capabile să depășească prezența multiplă la medicamente, demonstrând o sensibilitate tumorală îmbunătățită și o toxicitate sistemică redusă. Sistemele hivride care combină ZnPc – poli- L-lizină cu nanoparticule metalice precum aurul și argintul sporesc și mai mult efectele antibacteriene prin mecanisme sinergice.

În ciuda cestor progrese rămân provocări critice. Agregarea datorită stivuirrii π-π reduce solubilitatea și generarea de ROS în timp ce solubilitatea apoasă slabă limitează implimentarea clinică. Complexitatea sintetică inclusiv randamentele scăzute, formarea de produse secundare și degradarea în timpul funcționalizării complică și mai mult dezvoltarea. Linkerii flexibili pot reduce eficiența transferului de energie și fototoxicitatea, în timp ce linkerii scindabili trebuie reglați cu precizie pentru activare în micromediile tumorale. Conjugatele de biomolecule pot interfera, de asemenea, în producția de ROS prin căi concurente de transfer de energie, în special, atunci când încorporează alte componente fotoactive. Încapsularea în nano purtători poate proteja fotosensibilizatorii de lumină sau oxigen, necesitând o proiectare atentă a sistemelor de eliberare controlată a medicamentului. În cele din urmă, conjugarea adesea stinge fluorescența Pc, ceea ce pune în dificultate aplicațiile de imagistică.

Abordarea acestor probleme printr-un design molecular optimizat, utilizând linkerii hidrofili sau rigizi, grupuri protectoare, catalizatori îmbunătățiți și sisteme intelegente de administrare va fi esențială pentru realizarea întregului potențial clinic al conjugatelor Pc- biomoleculă ca agenți PDT precișI, multifuncționali și eficienți. Per total, conjugarea ftalocianină – biomoleculă reprezintă o direcție promițătoare pentru dezvoltarea unor fotosensibilizatori multifuncționali, extrem de selectivi pentru terapia fotodinamică.

REFERINȚE:

1. CZARNECKA, A.M., BARTNIK, E., FIEDOROWICZ, M., RUTKOWSKI, P. Targeted Therapy in Melanoma and Mechanisms of Resistance. În: *International Journal of Molecular Sciences* 2020, 21, 4576. https://doi.org/10.3390/ijms21134576.
2. VALLI, F., GARCÍA, VIOR, M.C., ROGUIN, L.P., *et al.* Oxidative stress generated by irradiation of a zinc (II) phthalocyanine induces a dual apoptotic and necrotic response in melanoma cells. În: *Apoptosis* 2019, 24, 119–134. https://doi.org/10.1007/s10495-018-01512-w.
3. KELLY, A.D.F., CASTRO, LOYANNE, R., MESQUITA, M., BIAZZOTTO, J. C., *et al.* Comparison of the Photodynamic Action of Porphyrin, Chlorin, and Isobacteriochlorin. În: *J. Applied Bio Materials*., 2021, 4, 6. https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00218.
4. FERREIRA, J.T., PINA, J., RIBEIRO, C.A.F., *et. al.* Highly Efficient Singlet Oxygen Generators Based on Ruthenium Phthalocyanines: Synthesis, Characterization and in vitro Evaluation for Photodynamic Therapy. În: *J. Chemistry-A European* 2019, 26, 8, 1789-1799. https://doi.org/10.1002/chem.201903546
5. TUNCEL, S., TRIVELLA, A., ATILLA, D., BENNIS, K., SAVOIE, H., ALBRIEUX, F., DELORT, L., BILLARD, H., DUBOIS, V., AHSEN, V., *et al.* Assessing the Dual Activity of a Chalcone-Ph-

thalocyanine Conjugate: Design, Synthesis, and Antivascular and Photodynamic Properties. În: *Mol. Pharm.* 2013, 10, 3706–3716. https://doi.org/10.1021/mp400207v.
6. CHORNOVOLENKO, K., KOCZOROWSKI, T. Phthalocyanines Conjugated with Small Biologically Active Compounds for the Advanced Photodynamic Therapy: A Review. În: *Journal Molecules* 2025, 30, 3297. https://doi.org/10.3390/molecules30153297
7. KELLY, A. D. F., CASTRO, J. A., PRANDINI, J. C. B., *et al.* Surprisingly Positive Effect of Zinc-Phthalocyanines with High Photodynamic Therapy Efficacy of Melanoma Cancer. În: *Frontiers in Chemistry* 2022, 10. https://doi.org/10.3389/fchem.2022.825716
8. MOREIRA, L.M., DOS SANTOS, F.V., LYON, J.P., MAFTOUM-COSTA, M., PACHECO-SOARES, C. Soares Da Silva, N. Photodynamic Therapy: Porphyrins and Phthalocyanines as Photosensitizers. În: *Aust. J. Chem.*, 2008, 61, 741–754. https://doi.org/10.1071/CH08145.
9. GALSTYAN, A. Turning Photons into Drugs: Phthalocyanine-Based Photosensitizers as Efficient Photoantimicrobials. În: *Chem.—A Eur. J.*, 2021, 27, 1903–1920. https://doi.org/10.1002/chem.2020-02703.
10. GUTU, I., SUMAN, V., BARBA, A., POTLOG, T. The Water-Soluble Zinc Phthalocyanine Substituted with Sulfur-Containing Groups. În: *Springer Book Chapter* 2024. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42775-6_29.

MULȚUMIRI. Această lucrare a fost susținută de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova, prin subprogramul instituțional cu cifrul #02.02.01 „Nanostructuri și materiale avansate pentru aplicații în spintronică, termoelectricitate și optoelectronică” și proiectul PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0048 (DSUPRAMED), în cadrul PNCDI IV.